

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-106817

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

機別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)4月24日

A 61 K 9/18  
A 23 L 1/00  
A 23 P 1/08  
A 61 K 9/50

9/56

6742-4C  
C-7235-4B  
6840-4B  
J-6742-4C  
M-6742-4C  
J-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 多孔質内封入体及びその製造方法

⑯ 特 願 昭62-264015

⑰ 出 願 昭62(1987)10月21日

⑱ 発 明 者 熊 部 深 千葉県船橋市三咲8丁目18番9号  
⑱ 発 明 者 木 島 富 江 千葉県八千代市大字米本2162の116  
⑱ 発 明 者 岡 田 英 幸 千葉県松戸市八ヶ崎423番地の3  
⑲ 出 願 人 株式会社キティー 千葉県船橋市三咲8丁目18番9号  
⑲ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

BEST AVAILABLE COPY

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

多孔質内封入体及びその製造方法

## 2. 特許請求の範囲

1. 多孔質材料及び該多孔質材料の気孔中に充填された芯物質、並びに多孔質材料の表面に密着してこれを被覆するポリマー膜もしくは脂質、又はポリマー膜と脂質の両者を含んで成る封入体。

2. 前記多孔質材料が、気孔率50%以上を有する澱粉、キチン、セルロース、キトサン、無機酸塩又は無機炭酸塩である特許請求の範囲第1項に記載の封入体。

3. 前記芯物質がビタミン類、アミノ酸類、脂肪酸類、酵素類又は医薬品類である特許請求の範囲第1項に記載の封入体。

4. 前記ポリマーがポリアミノ酸もしくはその塩、ポリ乳酸、ポリアクリル酸、アルギニン酸もしくはその塩、ゼラチン、ゼイン、カラギーナン、セルロースのエステル類、キト酸もしくはその塩、又はこれらの組合わせである特許請求の範囲第1

項に記載の封入体。

5. 前記脂質が二分子膜を形成する脂質類、又はフルキル型界面活性剤である特許請求の範囲第1項に記載の封入体。

6. 多孔質材料の気孔中に芯物質を充填し、次に該多孔質材料の表面をポリマー膜により被覆するか、脂質により被覆するか、又はポリマー膜により被覆した後脂質を付加することを特徴とする封入体の製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は多孔質封入体及びその製造方法に関し、この封入体は有効成分の安定化、マスキング、徐放化等のために食品、医薬、農薬、肥料等種々の分野で使用され得る。

(従来の技術)

医薬、農薬肥料等種々の材料における有効成分の安定化、マスキング、徐放化等のために有効成分を多孔質材料の気孔中に充填する方法が知られ

ている。

しかしながら、有効成分又は目的成分を単に多孔質材料の気孔中に充填したみでは、充填された有効成分が放出されやすいために徐放化効果やマスキング効果が低く、また充填された有効成分が外界の影響を受けやすく、従って十分な安定化効果を得られない等、目的とする効果が必ずしも十分に得られない場合が多かった。従って、目的成分の安定化、マスキング、徐放化等、所望の目的を十分に達成する材料及びその製造方法が求められていた。

#### (発明が解決しようとする問題点)

従ってこの発明は、目的物質の安定化、マスキング、徐放化等、所望の効果を十分に発現することが出来る材料及びその製造方法を提供しようとするものである。

#### (問題点を解決するための手段)

上記の目的は、多孔質材料及び該多孔質材料の

るマスキング効果、及び界面活性物質のごとき有効成分の徐放効果が得られる。

#### (具体的な説明)

この発明の封入体は種々の分野において使用することができる。例えば目的物質、すなわち芯物質の安定化のため使用する場合、医薬品又は飼料添加剤としてのペニシリン、セファロスポリン及びその他の抗生物質類、試薬又は医薬品としてのペルオキシダーゼ、カタラーゼ及びその他の各種酵素類、食品又は飼料添加剤としてのビタミンA、C、D及びその他の各種ビタミン類、健康食品又は飼料添加剤としてのエイコサペンタエン酸及びその他の不飽和脂肪酸等が安定化される。これらは比較的分解又は破壊されやすいが投与又は摂取されるまで安定に維持されなければならない。これらを本発明により封入した場合、外界の酸素による酸化等、不所望の反応が防止され、投与又は摂取されるまで安定に維持される。

また、マスキングのためのこの発明の封入体は

気孔に充填された芯物質、並びに多孔質材料の表面に密着してこれを被覆するポリマー膜もしくは脂質、又はポリマー膜と脂質の両方を含んで成る封入体；並びに

多孔質材料の気孔中に芯物質を充填し、次に該多孔質材料の表面をポリマー膜により被覆するか、脂質により被覆するか、又はポリマー膜により被覆した後脂質を付加することを特徴とする封入体の製造方法により達成される。

#### (作 用)

本発明に従えば、多孔質材料の気孔中に芯物質が充填され、次に該多孔質材料の表面に被膜が形成され、これにより芯物質が多孔質材料の気孔中に封入される。このため、芯物質と外部との相互作用が制限され、例えば空気中の酸素による芯物質の酸化等による芯物質の分解が防止され、芯物質が安定化される。また、芯物質が気化して周囲に放出されたり、周囲の液中に浸出することが抑制されるため、臭気物質その他不所望の物質に対す

カルボフラン及びその他の毒性の強い農薬、健康食品の成分としてのエイコサペンタエン酸やその他の不快臭を有する不飽和脂肪酸等に適用される。これらの物質は人体に対する毒性、不快臭等、不所望の影響を外界に対して与える場合が多い。従って、目的物質自体の本来の所望の効果を維持しながらその不所望の効果を封じ込め（すなわちマスキング）しなければならない。

他方、栄養剤又は化粧品成分としてのアミノ酸、ビタミン類、ローズオイル、その他の香料、アスピリン等多くの医薬品、硫黄、尿素等の肥料は、その使用目的によっては体放性にしなければならない場合がある。本発明の封入により、これらを適切に徐放性にすることができる。

本発明の封入体においては、多孔質材料の気孔に充填された芯物質が表面被覆材料としてのポリマー膜、脂質、又はポリマー膜と脂質との組合わせにより封入される。

このような封入体の多孔質材料としては封入体使用目的、芯物質の種類等に応じて常用の多

孔質材料が使用される。代表的な多孔質材料として例えば、澱粉、例えば糊化澱粉を多孔化したもの又は澱粉を膨化したもの、キチン、セルロース、例えばセルロース粉末又はセルロースシート、キトサンの多孔化粉末、無機塩酸塩、例えば第三塩酸カルシウム粉末、無機炭酸塩、例えば炭酸カルシウム粉末、アバタイト、酸化アルミニウム等を挙げることができる。これらは、微粉末、粒状物、薄片等種々の形態で使用することができる。多孔質材料は、十分な量の芯物質を含有する必要がある、そのためには50%以上の気孔率を有するものが好ましい。

多孔質材料としては、例えばある種の澱粉膨化物のように芯物質を吸着して自ら膨潤し、芯物質を多孔質材料の6~7倍吸着するものもあり、この様な材料も本発明において使用することができる。

被覆形成用ポリマー材料として、ポリリジン、ポリアクリル酸、アルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ゼイン、

カラギーナン、セルロースもしくはその誘導体、例えばメチルセルロースフタル酸エステル、ヒドロキシセルロースフタル酸エステル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、もしくはカルボキシメチルセルロース、又はキト酸もしくはその塩等を使用することができる。また、これらの材料を複合層を組み合わせて使用することもできる。目的物質の安定化やマスキングを目的とする場合、封入体が生体内に投与した後（医薬、食品、飼料等の場合）又は自然界に散布した後（肥料、農薬等の場合）に被覆が溶解して芯物質が放出されることが好ましく、他方徐放化を目的とする場合被覆は一定期間保持され十分な期間にわたって芯物質の放出が抑制されることが望ましい。従って被覆用ポリマー材料は封入体の用途に従って選択されなければならない。

被覆用脂質としては、例えば二分子膜を形成する脂質類、例えばレシチン、ホスファチジルコリン等が使用され、またアルキル型界面活性剤、例えばジアルキルアンモニウム等も使用できる。

次に、本発明の封入体の製造方法を具体的に説明する。

まず、多孔質材料の気孔に芯物質を充填する。この場合、芯物質が液体もしくは懸濁液であればそのまま使用することができ、又は適当な溶剤に溶解して使用する。芯物質が固体である場合、これを適当な溶剤に溶解して溶液として、もしくは懸濁液として使用する。芯物質の気孔への移行は毛細管現象を利用して行うこともでき、又は多孔質材料を減圧下において気孔を脱気した後芯物質の溶液と接触せしめて芯物質液を強制的に多孔質材料の内部まで移行せしめることもできる。充填後に溶剤が不要又は不所望の場合には、減圧乾燥によりそれを除去する。芯物質の溶液の含浸と溶剤の除去とを反復することにより芯物質の充填量を著しく増加することができる。芯物質の充填量は芯物質の性質、多孔質材料の性質等により異なるが通常多孔質材料に対して30%~50%の範囲である。芯物質としてある種の膨化澱粉を使用する場合、このものは芯物質の吸収と共に自ら膨潤し

700%もの芯物質を収容することが可能であり、この様な場合も本発明の範囲に入る。

こうして多孔質材料の気孔中に芯物質を充填した後、この多孔質材料の表面にこれに密着して被覆膜を形成することにより封入を行う。この発明によれば、(A) ポリマー膜により被覆する場合、(B) 脂質膜により被覆を行う場合、及び(C) ポリマー膜により被覆を行い、さらにその上に脂質膜を付加する場合がある。

まず、(A) の態様について述べる。多孔質内に吸着、充填された芯物質が粉粒状のままである場合、保存中に再渗出する場合がある。また、安定性を保つには芯物質の外界空気との接触面積が大きすぎることがある。これでは本来の目的たる安定化やマスキング、徐放化の効果を発揮できない。そこで毒性が少なく、生体適合性の被覆を形成し易いポリマーを被覆する方法がとられる。多孔質物体の小孔が直径10~500 $\mu$ mであるのに対し、ポリマー膜の小孔は0.1~10 $\mu$ mであるからポリマー膜を施すことにより芯物質渗出防止効果は更

に大きくなる。他方芯物質の徐放性を目的とする場合、はるかに微量の芯物質成分を長期間放出し続ける効果が得られる。毒性が少なく、小孔を有する被膜を形成する物質としてはポリ乳酸、ポリリジン、ポリアクリル酸、アルギン酸、カラギーナン、ゼラチン、ゼイン、アルギン酸、セルロースエステル類、キト酸などが知られている。これらポリマーの選択は芯物質の使用目的、多孔質の特性等によって選ばねばならない。医薬品や食品では法的規制により、使用し得ないものもあり、多孔質が澱粉の場合、水溶液ポリマーは、水によって澱粉の多孔質構造を壊してしまうので使用し得ない。この場合は、溶解可溶性のポリマー、例えばゼイン、キトサン、セルロースエステルなどに限定される。

ポリマー被膜を施す場合、従来技術では粒子径0.5 $\mu$ 以下の微粒子は十分な被覆ができない事が問題点であったが、本発明に用いる澱粉、セルロース、キチン、キトサンなどの多孔質粒子はみかけ比重が極めて軽いことを利用して、流動層造粒

機又はニューマルライザーを利用して弾動せしめながらポリマー溶液を噴霧する方法により0.5 $\mu$ 以下でも充分被覆できることを見出した。

一方、水溶性芯物質に於ても、水に溶けないセルロースや無機質性多孔質材料を用い、減圧下に水溶性芯物質を吸着、次いで乾燥し、ポリマーも水溶性のものを用いることができる。即ち、ポリエステル類、ポリアクリル酸等の水溶液を多孔質表面に噴霧し、乾燥する方法である。その他にポリリジン、又はキトサン水溶液を噴霧し、多孔質粒子表面に付着せしめた後、これと反応し、不溶性被膜を形成するアルギン酸、ポリ乳酸、カラギーナン水溶液を続けて噴霧し、乾燥前に反応せしめ、水不溶性の被膜を施すことにより、多孔質内に吸着、充填された芯物質は、外部との接触が極端に少なくなって、安定化やマスキングの効果が発現され、適当な小孔を持った被膜の穴から徐放化されたり、又は被膜を変えて生体内で消化される時間を調節して徐放効果をもたらす方法がとられる。

次に(C)の態様について記載する。前記のように多孔質材料の表面にポリマー膜を形成することにより気孔内に充填された芯物質と外界との相互作用を抑制して芯物質を安定化し、又は芯物質の外界への移行を抑制することによってマスキング効果や徐放効果を得ることができるが、前記ポリマー膜の孔サイズをさらに小さくすることにより安定化効果、マスキング効果又は徐放効果をさらに高めることが必要な場合やそれが望ましい場合がある。このような場合には、前記のポリマー膜の孔にさらに脂質による「穴埋」をして、孔サイズをさらに小さくすることが望ましい。

脂質が吸着条件下で二分子膜の閉鎖系を作る事は周知であり、この性質をリポゾーム膜として利用する研究が盛んに行われている。しかし、リポゾーム膜の欠点は、膜が安定性を欠き、外部条件の変化によって容易に崩壊することである。本発明者らは前述のポリマー膜の小孔内に脂質二分子層を作ることにより、それが穴の中であるため外部要因の影響を受けにくく、安定であることを見

出した。本発明に用いる脂質としては、レシチンのような脂質が毒性もなく、生体適合性もあって、最も使用し易い。しかし、特殊目的のため、アルキル型界面活性剤を用いる事も出来る。

具体的な穴埋めの方法としては、0.1～5.0%の水、アルコール等極性溶媒中に脂質の懸濁液又は溶液を作り、ポリマー被膜を施した多孔質材料をその中に10～120分浸漬するだけで容易に二分子膜が形成される。即ち、ポリマー膜小孔内に入った脂質は、ポリマー分子が極性基であれば、脂質の極性基がそれに結合し、反対側の脂質の非極性基同士が結合する。更には、多孔質粒子の外側全体を脂質二分子膜が覆ってしまうこともある。

以上の説明でわかるように脂質による穴埋めは、芯物質の安定化やマスキングの時に最も有効である。

最後に(B)の態様について記載する。使用する多孔質材料の気孔サイズが比較的小さい場合、外界への開口も小さいから、多孔質材料表面上にポリマー膜を形成することなく、気孔の開口部を

直接的に膜質により「穴埋」することにより十分な安定化効果、マスキング効果又は徐放効果を得ることができる場合がある。この様な場合には、多孔質材料の気孔に前記のようにして芯物質を充填した後、多孔質材料の表面上に直接膜質膜を形成することにより本発明の封入体を製造することができる。この場合、膜質膜の形成は(C)の態様について前記したのと同様にして行うことができる。

#### (発明の効果)

本発明によれば、芯物質を多孔質材料の気孔中に充填し、それに被膜をかぶせたり、吸着後、多孔質物体の穴を膜質で埋めるという方法により、芯物質を安定化すること、或いは芯物質が異臭、異臭を持っている場合これをマスクすること、更には芯物質を徐々に放出させ、長時間作用させることが可能となる。本発明の方法は、医薬品、食品、飼料、試薬、化学品、農薬、肥料など多方面に利用でき、産業上極めて有益な効果をあげる

ことができる。

本実験例により、粒子のサイズは0.2~0.8mmで約197gの顆粒を得た。

#### 実験例2 アセチルシステインの徐放化

酵素の酸化安定剤として使われているアセチルシステインをそのまま酵素液に加えると2~3日で酸化されてしまい、その後は、酵素も劣化してくる。常に一定の酵素力価を要求される診断薬、その他酵素試薬に於て一週間以上の酵素力価の安定性が要望される。

アセチルシステインの20%水溶液を直径0.5mmの多孔質キトサンビーズ(気孔率68%、フジ粉製)に減圧下に吸着、充填し、乾燥させる。キトサンビーズ30gをガラス製エバポレーターに入れ、真空ポンプで減圧とした後、コックを開け、空気を吸入する時にアセチルシステイン水溶液を注入し、ビーズより水が溢れ、しみ出す所で、注入を止め、減圧下に回転、乾燥させる。水分が飛んだあと再び、アセチルシステイン水溶液を注入し、乾燥する。20%のアセチルシステイン水溶

液150ccを吸い込むまでこの操作を繰り返す。完全

に乾燥後、エバポレーターより取り出し、アセチルシステイン吸着したキトサンビーズ57gを得た。次いで1%アルギニン酸ナトリウム水溶液

#### 実験例1 グルタチオンの安定化並びにマスキング

医薬品として種々の用途に用いられているグルタチオンの酸味並びに異臭をマスクして、飲みやすくすると同時に、安定化の目的で、次の方法で、吸着並びにポリマー膜による被覆を行う。

120メッシュのグルタチオン微粉末100gを150ccのエタノールに懸濁し、同じく100gの多孔質微粉に噴霧しながら、途中50℃の熱風により、乾燥する。噴霧と乾燥を繰り返して、150ccの懸濁液を全部吸着させる。完全にエタノールを除去した後、とうもろこし蛋白質のゼイン10%エタノール溶液20ccをグルタチオン吸着微粉末を攪拌しながら噴霧する。充分乾燥しきらない状態に於て、4%のカラギーナン水溶液6ccを50℃熱風と共に噴霧し、蒸発のち、乾燥する。この操作により、グルタチオンの酸味並びに異臭はマ

システイン吸着したキトサンビーズ57gを得た。次いで1%アルギニン酸ナトリウム水溶液50ccを噴霧するとキトサンとアルギニン酸が反応して不溶性被膜を形成する。表面が湿った状態の被覆ビーズの30gを減圧乾燥し、残る30gを1%レシチンエタノール溶液に5分間浸すと、レシチンは被膜の表面や小孔内に入り、二分子膜を形成し、穴埋めを完了する。エタノールを除去、乾燥することにより、アセチルシステインの徐放化ビーズができる。

レシチンで穴埋めしたビーズと穴埋めなしのビーズを混合し、酵素液に投入すると、酵素反応を阻害することなく、1週間以上に亘り、アセチルシステインを少量ずつ放出し続け、酵素の安定化を保つことが出来る。

#### 実験例3 ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、Cの安定化

生餌のミンチと混ぜ、ハマチの飼料にする水産用ビタミンは、鰯ミンチ由来の酵素により分解さ

れ易い。これを安定化する方法として被膜に吸着せしめポリマー被膜を施す。

飼料用ビタミンB<sub>1</sub> 1g、ビタミンB<sub>2</sub> 0.1g、ビタミンC 1.5gを50ccの水に溶かす。多孔質セルロース（御チツコ固、気孔率55%）内に実施例2と同様の方法で吸着、充填する。

1.2gの充塞セルロース顆粒を2%のレシチンエタノール溶液に10分間攪けると、顆粒表面の小孔は、レシチン二分子膜により穴埋めされ、脂ミシチと混ざった場合、飼料に侵されにくくなる。

本方法で使用した成分は魚に対して有害なもの全くなく、安全、安価で有用な方法を提供するものである。

#### 実施例4. エイコサペンタエン酸(E.P.A.)のファスキング

E.P.A. 18~22%を含む鰵油は、血圧上昇を防ぐ健康食品として広く常用されている。しかし、この油は耐え難い程の悪臭と臭を持っているので市販品は殆どゼラチンカプセルとなっているが、飲んだ後、胃で溶けてゲップの中にその悪臭、臭

臭が上ってくるのが大きな欠点である。本発明の方法を応用すれば、この欠点を防ぎ、不飽和脂肪酸であるE.P.A.をより安定化することができる。即ち、300gのE.P.A.含有鰵油を100gの疎酸化鰵粉末に吸着させる。わずかな攪拌と自然滴下の方法で完全に吸着剤の3倍量の油を吸着、充填することができる。この製剤に医薬品として既に許可されているヒドロキシプロピルメチルセルロースエステルの10%アセトン溶液 100ccを実施例2と同様に、噴霧、乾燥する。次いで10%のシエラックエタノール溶液 100ccを繰り返し噴霧、乾燥を行った。

本操作により 409gの被膜顆粒を得た。この被膜顆粒は、脂溶性のため、胃で溶けることなく、ゲップによる悪臭、悪臭を完全に避けることができた。

#### 実施例5. 農薬カルボフランの低毒性化

カーバノイト系殺虫剤は、広いスペクトラムを承すが、反面、毒性の高い事が欠点である。本発明の方法を適応する事により、経口毒性を1/3

以下に低下させることができた。

具体的方法としては、先づ、カルボフラン1kgをアセトン5Lに溶かし、1.2kgの多孔質キチンに減圧下で吸着、乾燥を繰り返し、完全に充塞せしめる。被膜を完全に除去した後、ポリアクリル酸ソーダ水溶液を噴霧、乾燥を繰り返し、計4Lを表面に噴霧、被膜する。この粒子を5%塩化カルシウム水溶液に約30分浸漬するとポリアクリル酸はカルシウムと置換し、脂溶性被膜となる。更に穴埋めとして10%のジアルキルジノチルアンモニウムブロミドのドデカン溶液に浸漬すると、ポリアクリル酸被膜の穴に二分子膜を作り、経口毒性はLD50が原体の8.6mg/kgから2.7mg/kgに低下することができた。

#### 実施例6. 抗菌剤マイトマイシンCの徐放化

汎用性抗菌剤としてマイトマイシンCは広く用いられている。最近、本薬剤の副作用を低減し、吸収を高める投与方法として坐薬が開発された。これにより諸般の改善がとられたが、マイトマイシンCが直腸から吸収が良すぎて、一時的に血中

濃度が上がり、有効濃度を保つ時間が短いという欠点が残された。そこで本発明の方法を応用し、この問題を解決した。即ち、200mgのマイトマイシンCを100mlのエタノールに溶かし、実施例2と同様の方法で1gの多孔質珪粉に吸着、充填せしめる。充填で被膜を完全に覆った後に1.5%のポリリジン水溶液10ccを噴霧し、乾燥せずに続いて0.5%カラギーナン水溶液を噴霧する。かくしてポリリジンとカラギーナンは直ちに結合し、不溶性透過膜を形成する。被膜形成後直ちに乾燥する。

この操作を1~7回繰り返しした後、最後に1%レシチンで穴埋めすると、徐放性マイトマイシンC顆粒が得られる。本品は表面をレシチンが覆っているため、坐薬を作る場合、非脂性の基剤とよく混和し、良好な坐薬が得られた。

被膜1~7回までのマイトマイシンC顆粒10mgずつを等量混合し、坐薬を作った後、直腸挿入を行い、非被膜マイトマイシンC坐薬と血中濃度比較を行った所、第1回 ように明らかに徐放化

効果がみられ、有効血中濃度を長く維持することが出来た。

#### 実施例1. 混合肥料の徐放化

水耕栽培に於て、水槽内に一時的に多量の肥料を投与し、以後、植物が必要に応じ肥料を吸収するならば、良好な生育をさせるのに極めて便利で、大きな省力化に繋がる。本発明の方法を適用する事により、目的に近い結果を得ることができた。

具体的適用方法は、大塚ハウス肥料1号7.5g及び2号5g（大塚化学K.K）の混合肥料水溶液1gを炭酸カルシウムの多孔質平板（気孔率50%厚み2mm、40cm平方）に吸着せしめ、充飽、乾燥し、各1gの8%ポリアクリル酸ソーダ水溶液と10%塩化カルシウム水溶液を交互に噴霧、乾燥を繰り返す。この板を水耕栽培、水槽の底に敷いた。

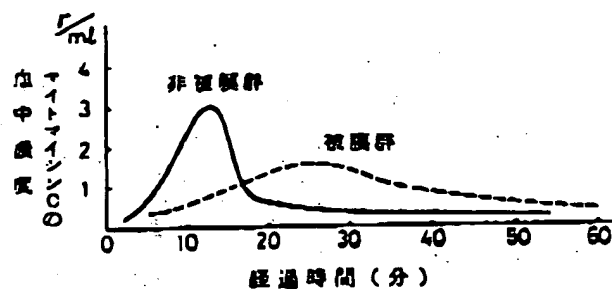
植物の生長に伴い、根はこの平板上に張り付き生長し、必要に応じて肥料を吸収し、良好な生育をなさしめることができた。

#### 実施例8. ローズオイルの徐放化

1g ローズオイルを多孔質セルローズ微粒子（気孔率60%粒径100μ）セルローズに減圧下で吸着せしめる。その後直ちに2%ポリ乳酸アセトン、水等量混合溶液を噴霧、乾燥を繰り返す。ポリ乳酸液の噴霧回数を1~10回程度に調節し、それを適時混合することにより香料のローズオイルの香りが長く維持できる微粒子を得た。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例6において製造した、被膜で封入したマイトマイシンCを含有する坐面及び被膜で封入していないマイトマイシンCを含有する坐面を直挿挿入した後の血中マイトマイシンCの経時的変化を比較したグラフである。



第1図

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**